

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: *Super Mail Label No. EP 371 222 176 W*
Date of deposit May 30, 2000
 L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
 L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

WIG 268

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
 RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
 INTERNATIONAL
 (règle 71.1 du PCT)

Destinataire:

BREESE Pierre
 BREESE - MAJEROWICZ
 3, avenue de l'Opéra
 75001 Paris
 FRANCE

Date d'expédition
 (jour/mois/année) 21.12.2000

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
 S91B3373PCT

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
 PCT/FR99/02938

Date du dépôt international (jour/mois/année)
 26/11/1999

Date de priorité (jour/mois/année)
 30/11/1998

Déposant
 SYNT:EM (S.A.) et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.


4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international

 Office européen des brevets
 D-80298 Munich
 Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
 Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Gallego, A

Tél. +49 89 2399-8102



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire S91B3373PCT	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02938	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26/11/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 30/11/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K47/48		
Déposant SYNT:EM (S.A.) et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 1 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
 - I ☒ Base du rapport
 - II ☐ Priorité
 - III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☒ Certains documents cités
 - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/04/2000	Date d'achèvement du présent rapport 21.12.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Romano-Götsch, R N° de téléphone +49 89 2399 8874 

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/02938

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1-4,6-24 version initiale

5 reçue(s) le 08/12/2000 avec la lettre du 07/12/2000

Revendications, N°:

1-7 version initiale

Dessins, feuilles:

1/17-17/17 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02938

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
- ☒ les revendications n°s 1-7 (en partie).

parce que :

- ☐ la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s 1-7 (en partie) en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02938

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-7 (en partie) Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications Non : Revendications 1-7 (en partie)
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-7 Non : Revendications

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou
2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

Il est fait référence aux documents suivants cités dans la demande ainsi que dans le rapport de recherche:

D1: WO-A-97 12912 (cité dans la demande à la p. 5)

D2: Derossi, D. et al., *Journal of Biological Chemistry*, **269(14)**, 1994, 10444-10450 (cité dans la demande à la p. 5)

D3: WO-A-98 46250

D4: WO-A-99 07728 (équivalent à la demande de brevet français cité dans la demande à la p. 5)

V. Suite au fait que seulement une partie des objets revendiqués a été recherchée, en raison d'une objection de clarté soulevée par l'ISA (cf. article 6 PCT), la présente opinion n'est pas complète.

i. Comme aucun des documents D1-D3 ne décrit l'utilisation des peptides linéaires répondant à la formule (I), (II) et (III) selon la demande, l'objet des revendications 1 à 7 peut être considéré comme nouveau par rapport à D1-D3.

ii. Le document D1, qui est considéré l'art antérieur le plus proche, décrit l'utilisation des mêmes peptides que ceux décrits dans D2 pour vectoriser des substances actives en diagnostic ou thérapie à l'intérieur des cellules nerveuses (voir p.9 lignes 22-27).

Le problème technique de la demande est de trouver des moyens permettant d'augmenter l'efficacité de passage des substances actives à travers la barrière hématoencéphalique (BHE).

Dans la demande, le problème technique est résolu par l'utilisation des mêmes peptides-vecteurs que ceux divulgués par D1 pour vectoriser les substances actives en diagnostic ou thérapie d'une affection du SNC.

Bien que le franchissement de la BHE soit un problème technique bien plus compliqué par rapport au problème de l'internalisation de substances actives dans les membranes cellulaires des cellules nerveuses, D1 décrit (p. 4 ligne 26) que "la translocation intracellulaire ne nécessite pas de récepteur spécifique, et peu donc concerner tous les types cellulaires". Par conséquent, l'enseignement de D1 et les résultats encourageant décrits dans D1 justifient que l'homme du métier ait concentré son effort sur les peptides-vecteurs divulgués par D1 pour résoudre le problème technique.

Ainsi, l'objet des revendications 1 à 7 n'est pas considéré comme inventif par rapport à D1 (Art. 33 (3) PCT).

L'opinion de la Demanderesse selon laquelle l'enseignement de D1 se limite, dans le cas de la BHE, à la pénétration d'un produit dans des cellules endothéliales de la BHE et non pas au franchissement de la BHE, qui prévoit que le produit ressort du côté basal pour atteindre le parenchyme n'est pas disputé.

Néanmoins, ce sont bien les cellules endothéliales qui constituent la BHE qui font obstacle aux molécules qui tentent de la franchir, comme bien expliqué dans la présente demande (p.1, lignes 15-25).

Pour cette raison, l'IPEA maintient son opinion selon laquelle D1 remet en cause l'activité inventive de la présente demande.

- ii. Le document D2 décrit des peptides de formule (I) selon la demande et leur capacité à traverser les membranes cellulaires des cellules nerveuses. Comme le document D2 ne suggère pas de coupler ces mêmes peptides à une substance active en diagnostic ou thérapie d'une affection du SCN, D2 ne remet pas en cause l'activité inventive de la demande.
- iii. Le document D3 a trait à des peptides modifiés par des groupes phosphotyrosyl ou malonyltyrosyl et leur utilisation comme médicament pour le traitement du cancer du sein. Par conséquent, D3 ne remet pas en cause l'activité inventive de la demande.
- VI. Le document D4 décrit les peptides linéaires répondant à la formule (II) et (III) selon la demande et leur utilisation pour vectoriser des substances actives. Vu qu'aucun exemple dans D4 ne décrit l'utilisation de ces mêmes peptides couplés à des substances pour franchir la BHE, le contenu de D4 ne semble pas affecter la nouveauté des revendications 1 à 7 de la présente demande.

Selon D4, un système de vectorisation est un processus capable, par exemple, *'d'amener cette substance active au niveau d'un organe particulier, par exemple de faire franchir à cette substance active la BHE'* (voir p. 7, ligne 1-5). Un exemple de substance active vectorisée est celui de la doxorubicine vectorisée (Exemple 4, p. 24). Par conséquent, le contenu de D4 pourrait remettre en cause l'activité inventive des revendications 1 à 7 de la présente demande.

Jusqu'à présent, aucun examen n'a été effectué pour déterminer si la priorité de cette demande a été valablement revendiquée.

sont non-toxiques et sans activité lytique, et en conséquence, ils constituent un nouveau système de vectorisation de substances actives dans les domaines thérapeutiques ou de diagnostic. Les travaux et résultats concernant ces peptides linéaires et leur utilisation comme vecteur de substances actives sont décrits dans la demande de brevet français de la Demanderesse déposée le 12 Août 1998 sous le No. 97/10297.

Les peptides issus de la famille Antennapedia sont des dérivés du facteur de transcription de l'homéodomaine Antennapedia de la mouche drosophile et sont par exemple décrits dans les demandes de brevet internationales PCT publiées sous les No. WO91/18981 et WO97/12912. La séquence de ces peptides présente la particularité d'être hautement conservée dans toutes les homéoprotéines. Ces peptides sont composés de trois hélices alpha et sont capables de se transloquer au travers de la membrane cellulaire. Le plus petit fragment de l'homéodomaine capable de traverser les membranes est un peptide de 16 acides aminés (Prochiantz, 1996, Curr. Opin. In Neurob. 6, 629-634 ; Derossi et al., 1994, J. Biol. Chem. 269, 10444-10450).

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de la présente invention ont maintenant permis à la Demanderesse de montrer que certains de ces peptides linéaires, c'est-à-dire dépourvus de pont disulfure, peuvent être utilisés comme système de vectorisation très efficace permettant de faire traverser la BHE à une substance active en diagnostic ou thérapie d'une affection du système nerveux central (SNC).

L'invention concerne donc plus particulièrement l'utilisation d'un peptide linéaire couplé à une substance active en diagnostic ou thérapie d'une affection du SNC pour la préparation d'un médicament capable de traverser le barrière hématoencéphalique à utiliser en diagnostic ou

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference S91B3373PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/02938	International filing date (day/month/year) 26 November 1999 (26.11.99)	Priority date (day/month/year) 30 November 1998 (30.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/48		
Applicant SYNTEEM (S.A.)		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 13 April 2000 (13.04.00)	Date of completion of this report 21 December 2000 (21.12.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02938

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-4, 6-24, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages 5, filed with the letter of 07 December 2000 (07.12.2000)
- ☒ the claims:
 pages 1-7, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1/17-17/17, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02938

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-7 (in part)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-7 (in part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-7 (in part)	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-7 (in part)	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents cited in the application and in the search report:

D1: WO-A-97/12912 (cited on page 5 of the application)

D2: Derossi, D. et al., *Journal of Biological Chemistry*, **269(14)**, 1994, 10444-10450 (cited on page 5 of the application)

D3: WO-A-98/46250

D4: WO-A-99/07728 (equivalent to the French patent application cited on page 5 of the application)

Since only part of the subject matter claimed has been searched, because of an objection relating to clarity raised by the ISA (cf. PCT Article 6), the present opinion is not complete.

- (i) Since none of documents D1 to D3 describes the use of straight peptides of formulae (I), (II) and (III) according to the application, the subject matter of claims 1 to 7 can be considered to be novel over D1 to D3.

- (ii) Document D1, which is considered to be the closest

prior art, describes the use of the same peptides as those described in D2 for vectoring diagnostically or therapeutically active substances into nerve cells (see page 9, lines 22-27).

The technical problem addressed by the application is that of increasing the transit efficiency of the active substances through the blood-brain barrier (BBB).

In the application, the technical problem is solved by the use of the same vector peptides as those disclosed in D1 for vectoring the diagnostically or therapeutically active substances for a CNS disorder.

Although crossing the BBB is a far more complex technical problem as far as the internalisation of active substances in nerve cell membranes is concerned, D1 describes (page 4, line 26) how "intracellular translocation does not require a specific receptor and can therefore affect all cellular types". It follows that the teaching of D1 and the encouraging results described in D1 constitute a sufficient basis for a person skilled in the art to concentrate his or her effort on the vector peptides disclosed in D1 as a means of solving the technical problem.

Therefore, the subject matter of claims 1 to 7 is not considered to be inventive in the light of D1 (PCT Article 33(3)).

The applicant's opinion according to the effect that the teaching of D1 is limited, in the case of the BBB, to the penetration of a substance into BBB

endothelial cells and not to crossing the BBB, which requires the substance to exit on the basal side to reach the parenchyma, is not in dispute.

Nevertheless, the endothelial cells constituting the BBB are indeed the ones that block molecules attempting to pass therethrough, as fully explained in the present application (page 1, lines 15-25). For this reason, the IPEA maintains its opinion according to which D1 deprives the present application of an inventive step.

(iii) Document D2 describes peptides of formula (I) according to the application, and the ability thereof to cross nerve cell membranes. Since document D2 does not suggest coupling said peptides to a diagnostically or therapeutically active substance for a CNS disorder, D2 does not deprive the present application of an inventive step.

(iv) Document D3 relates to peptides modified by phosphotyrosyl or malonyltyrosyl groups and the use thereof as a drug for treating breast cancer. Therefore, D3 does not deprive the present application of an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02938

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No.
Patent No.

Publication date
(day/month/year)

Filing date
(day/month/year)

Priority date (valid claim)
(day/month/year)

See Supplemental Box

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure
(day/month/year)

Date of written disclosure
referring to non-written disclosure
(day/month/year)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI.2

Document D4 describes straight peptides having formulae (II) and (III) according to the application, and the use thereof for vectoring active substances. Since no example in D4 describes the use of said peptides coupled to substances in order to cross the BBB, the content of D4 does not appear to affect the novelty of claims 1 to 7 of the present application.

According to D4, a vectoring system is a process capable, e.g., of *"delivering the active substance into a particular organ, e.g. by causing it to cross the BBB"* (see page 7, lines 1-5). One example of a vectored active substance is vectored doxorubicin (example 4, page 24). Therefore, the content of D4 could be used against the inventive step of claims 1 to 7 of the present application.

No examination has yet been carried out to determine whether the priority of the present application has been validly claimed.